

MESTRADO INTEGRADO

MEDICINA

Atomoxetina na Perturbação de Défice de Atenção e Hiperatividade

Isabela da Cunha Bica

Maio

2018



Atomoxetina na Perturbação de Défice de Atenção e Hiperatividade

Isabela da Cunha Bica
isabelabica@gmail.com

Mestrado Integrado em Medicina
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Orientadora

Dr.^a Ana Catarina Magalhães Claro Prior
Assistente Graduada de Pediatria no Centro Materno-Infantil do Norte
Professora Auxiliar da Unidade Curricular de Pediatria do Mestrado Integrado em
Medicina ICBAS-UP

Maio 2018

Estudante

Data: 29 / 05 /2018

Assinatura: Isabela Cunha Bica

Orientadora

Data: 29 / 05 /2018

Assinatura: Prof. Patrícia Lira

Resumo

Introdução: A perturbação de défice de atenção e hiperatividade é um distúrbio que afeta 2 a 18% da população pediátrica, influenciando o funcionamento académico, comportamental, emocional e social dos indivíduos, pelo que o seu diagnóstico e tratamento é de extrema importância. Este pode ser não farmacológico ou farmacológico. Atualmente, em Portugal, a terapêutica farmacológica pode ser realizada com metilfenidato – fármaco de primeira linha – ou com atomoxetina, utilizada principalmente em indivíduos com perturbação de ansiedade, tiques ou efeitos adversos graves com a terapêutica com psicoestimulantes.

Objetivo: Avaliar a utilização de atomoxetina no tratamento da perturbação de défice de atenção e hiperatividade na Unidade de Neurodesenvolvimento do Centro Materno-Infantil do Norte no ano de 2017.

Metodologia: Estudo retrospectivo baseado numa revisão sistemática de casos diagnosticados com perturbação de défice de atenção e hiperatividade avaliados na Unidade de Neurodesenvolvimento do Centro Materno-Infantil do Norte no ano de 2017.

Resultados: Foram analisados 682 doentes, dos quais 65,7% eram do sexo masculino, com uma média de idade de 10,96 anos. Foi realizado tratamento com atomoxetina em algum momento em 6,9% dos casos, sendo que, em média, o seguimento destes era 13,33 meses superior ao dos restantes doentes. Em comparação com a amostra global e no que concerne à ocorrência de comorbilidades, verificou-se uma diferença estatisticamente significativa nas prevalências de perturbação do desenvolvimento intelectual (40,4% versus 20,9%), de perturbação do espectro do autismo (17,0% versus 2,8%) e de perturbação de ansiedade (6,4% versus 0,8%). Em nenhum caso a atomoxetina foi terapêutica de primeira linha, tendo constituído uma alternativa em caso de falência terapêutica (38,3%) ou de efeitos adversos (48,9%) do metilfenidato. Em média, a atomoxetina foi prescrita quando os doentes se encontravam no 4.º ano de escolaridade. O fármaco foi bem tolerado e considerado benéfico em 63,8% dos doentes em que foi utilizado. Nos casos em que esta terapia foi suspensa, os motivos mais frequentemente invocados foram a ineficácia (47,1%) e o desenvolvimento de efeitos adversos (35,3%).

Conclusões: Os resultados deste estudo sugerem que, tal como descrito na literatura, apesar de ser um fármaco de segunda linha no tratamento da perturbação de défice de

atenção e hiperatividade, a atomoxetina pode revelar-se útil, não apenas em doentes com perturbação de ansiedade ou tiques como comorbilidades, mas também naqueles em que os psicoestimulantes não se revelaram eficazes ou em que comportem efeitos adversos intoleráveis.

Palavras-chave: Atomoxetina, Strattera®, Perturbação de Défice de Atenção e Hiperatividade, Pediatria

Abstract

Introduction: Attention deficit hyperactivity disorder affects 2 to 18% of the pediatric population, compromising the academic, behavioral, emotional and social functions of the affected individuals. As such, the existence of a diagnosis and of a subsequent treatment is of extreme importance. This can be achieved through non-pharmacological and pharmacological options. In Portugal, the most current pharmacological therapy is methylphenidate – first line therapy – or atomoxetine, primarily used in individuals with anxiety disorder, tics or severe adverse effects with the psychostimulant therapy.

Aim: To assess the use of atomoxetine in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in the Neurodevelopmental Unit of the Centro Materno-Infantil do Norte in 2017.

Methods: A retrospective study was conducted, based on a systematic revision of the attention deficit hyperactivity disorder cases evaluated in the Neurodevelopmental Unit of the Centro Materno-Infantil do Norte in 2017.

Results: 682 patients were analyzed, of which 65,7% were male, with an average age of 10,96 years. Atomoxetine had been used as a treatment at any moment in 6,9% of the analyzed cases, and, on average, the follow-up of these patients was 13,33 months longer than that of the remaining patients. Considering comorbidities, when compared with the overall sample, there was a statistically significant difference in the prevalences of intellectual developmental disorder (40,4% versus 20,9%), autism spectrum disorder (17,0% versus 2,8%) and anxiety disorder (6,4% versus 0,8%). In no case was atomoxetine the first line therapy, constituting an alternative in case of therapy failure (38,3%) or adverse effects (48,9%) of methylphenidate. On average, atomoxetine was prescribed when the patients were in the 4th year of schooling. The drug was well tolerated and considered effective in 63,8% of the patients in which it was used. In the cases in which this therapy was discontinued, the most frequently invoked motives were inefficacy (47,1%) and the development of adverse effects (35,3%).

Conclusions: The results of this study suggest, as has been described in literature, that despite being a second line drug in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder, atomoxetine can prove itself useful, not only in patients with anxiety disorder or tics as comorbidities, but also in those in which psychostimulants do not prove themselves effective or in which they entail intolerable adverse effects.

Keywords: Atomoxetine, Strattera®, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Pediatrics

Lista de Abreviaturas

CEI – Currículo específico individual

CHP – Centro Hospitalar do Porto

CMIN – Centro Materno-Infantil do Norte

DAMP – *Deficits in attention, motor control and perception*

DSM-5 – Manual de Diagnóstico e Estatística das Doenças Mentais, 5.^a edição

MPH – Metilfenidato

PDAH – Perturbação de défice de atenção e hiperatividade

PDI – Perturbação do desenvolvimento intelectual

PEI – Programa educativo individual

PEA – Perturbação do espectro do autismo

POD – Perturbação de oposição e desafio

Índice

Resumo.....	iv
Abstract.....	vi
Lista de Abreviaturas.....	viii
Índice	ix
Lista de Gráficos	xi
Lista de Tabelas.....	xii
Atomoxetina na Perturbação de Défice de Atenção e Hiperatividade	1
Introdução	1
Perturbação de Défice de Atenção e Hiperatividade.....	1
Epidemiologia.....	1
Etiopatogenia	1
Diagnóstico.....	1
Comorbilidades	2
Diagnóstico Diferencial	3
Tratamento.....	3
Terapêutica Farmacológica	4
Atomoxetina	5
Prognóstico	7
Objetivos	8
Metodologia.....	9
Amostra.....	9
Procedimento	9
Análise Estatística	9
Resultados	9
Caraterização Global.....	10
Diagnóstico.....	10
Comorbilidades	11
Atomoxetina	11
Discussão.....	12
Conclusão	15
Anexos	16
Anexo 1 – Quadro I: Critérios de diagnóstico de PDAH.....	17
Anexo 2 – Formulário de recolha de dados	19
Anexo 3 – Gráficos.....	21
Anexo 4 – Tabelas	26

Bibliografia.....	28
-------------------	----

Lista de Gráficos

Gráfico 1 Caracterização global – Distribuição por sexo	21
Gráfico 2 Caracterização global – Ensino especial.....	21
Gráfico 3 Caracterização global – Tratamento com atomoxetina	22
Gráfico 4 Atomoxetina – Distribuição por sexo	22
Gráfico 5 Atomoxetina – Ensino especial	22
Gráfico 6 Amostra global – Subtipos de PDAH diagnosticados	23
Gráfico 7 Amostra global – Comorbilidades.....	23
Gráfico 8 Motivos para prescrição de atomoxetina	24
Gráfico 9 Atomoxetina – Terapêutica mantida à data da última consulta.....	24
Gráfico 10 Atomoxetina – Motivos para interrupção da terapêutica	25
Gráfico 11 Atomoxetina – Efeitos adversos nos casos em que terapêutica foi suspensa	25

Lista de Tabelas

Tabela I Caraterização global – Idade.....	26
Tabela II Caraterização global – Escolaridade e retenções académicas.....	26
Tabela III Caraterização global – Duração do seguimento	26
Tabela IV Atomoxetina – Subtipos de PDAH diagnosticados.....	26
Tabela V Atomoxetina – Comorbilidades	27

Atomoxetina na Perturbação de Défice de Atenção e Hiperatividade

Introdução

Perturbação de Défice de Atenção e Hiperatividade

Segundo a 5.^a edição do Manual de Diagnóstico e Estatística das Doenças Mentais (DSM-5), a perturbação de défice de atenção e hiperatividade (PDAH) é um distúrbio do neurodesenvolvimento que apresenta como característica diagnóstica principal um padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade, manifestando-se até aos doze anos de idade. Os sintomas associados afetam o funcionamento académico, comportamental, emocional e social dos indivíduos afetados^(1, 2).

Epidemiologia

Tem uma prevalência de 2-18% nas crianças, dependendo dos critérios de diagnóstico utilizados e da população em estudo. Nas crianças em idade escolar, altura em que os sinais se tornam mais evidentes, estima-se que seja de 8-11%, pelo que um diagnóstico e uma orientação adequados são fundamentais, de forma a que o impacto neurodesenvolvimental seja minimizado^(1, 2).

A PDAH é mais frequente no sexo masculino do que no sexo feminino na população em geral, apresentando uma razão de cerca de 2:1 nas crianças. Os indivíduos do sexo feminino são, geralmente, subdiagnosticados, uma vez que se apresentam principalmente com sintomas de desatenção, que mais facilmente passam despercebidos⁽¹⁻³⁾.

Etiopatogenia

A etiologia é multifatorial na maioria dos casos, envolvendo uma interação complexa entre a suscetibilidade genética e fatores ambientais. Estes incluem fatores pré-, peri- e pós-natais, não estando ainda, na maioria dos casos, o seu papel na etiopatogenia da PDAH perfeitamente estabelecido^(2, 4).

Diagnóstico

Perante uma suspeita de PDAH, decorrente da observação médica, ou baseada em informação relatada pelos pais, professores ou outros cuidadores, deve-se procurar fazer o diagnóstico⁽³⁻⁵⁾. Este é fundamentalmente clínico, uma vez que não está disponível um marcador ou exame auxiliar de diagnóstico que identifique a sua existência. Os critérios de

diagnóstico mais utilizados a nível global são os do DSM-5 (Anexo 1 – Quadro I: Critérios de diagnóstico de PDAH). De acordo com este manual, existem três subtipos de PDAH, dependendo a sua classificação dos sintomas predominantes: predominantemente desatento, predominantemente hiperativo-impulsivo e combinado. Pode ainda ser especificada a gravidade atual da perturbação como leve, moderada ou grave, de acordo com gravidade e compromisso funcional crescentes^(1, 3-6).

Para um diagnóstico adequado deve ser realizada uma avaliação abrangente do ponto de vista médico, neurodesenvolvimental, educacional e psicológico. Esta é necessária para confirmar a presença, persistência e complicações funcionais dos sintomas nucleares, excluindo outras explicações possíveis para os mesmos e identificando perturbações emocionais, comportamentais e médicas coexistentes. Assim, deve incluir as histórias médica, social e familiar; entrevistas clínicas com o doente e os pais; apreciação do funcionamento na escola ou na creche; e, se necessário, uma avaliação para rastreio de perturbações emocionais ou do comportamento⁽⁴⁻⁷⁾.

O exame físico da maioria das crianças com esta perturbação é normal. No entanto, este é necessário para avaliar outros diagnósticos diferenciais⁽⁴⁻⁶⁾.

Uma vez que a observação direta pode não ser totalmente elucidativa quanto ao comportamento da criança, devem ser aplicados instrumentos auxiliares de diagnóstico que permitam uma análise e quantificação da sintomatologia do doente. Isto pode ser conseguido através de escalas padronizadas, como é o caso dos questionários de *Conners* (*Conners Parent Rating Scales Revised* e *Conners Teacher Rating Scales Revised*), cuja utilidade na documentação do perfil sintomático do doente e na avaliação da resposta ao tratamento estão amplamente documentadas^(4, 6, 8, 9).

Comorbilidades

Em contexto clínico a presença de perturbações associadas é frequente. Outros distúrbios neurodesenvolvimentais e perturbações psiquiátricas comórbidas podem ser primários ou secundários (exacerbados pela PDAH). Em qualquer das situações, pode ser necessário um tratamento específico, independente do utilizado para a PDAH^(1, 2).

As comorbilidades mais frequentes, muito embora a sua prevalência seja altamente variável entre os estudos, são: a perturbação de oposição e desafio (POD) (ocorre em 24-60% dos casos; está frequentemente associada a um agravamento dos sintomas da PDAH); perturbação de conduta (afeta até 20% das crianças ou adolescentes com PDAH); depressão (ocorre em cerca de 20% dos casos); perturbação bipolar (prevalência descrita em 7 a 22%); perturbações de ansiedade (afetam aproximadamente 20-25% dos doentes);

perturbação do espectro do autismo (PEA) (afeta 12-20% dos indivíduos); perturbações de tiques (afetam cerca de 7% dos doentes; inclui a síndrome de Tourette); e perturbações da aprendizagem (estimativas para a sua coexistência com PDAH variam de 23 a 46%; a dislexia é uma das mais frequentemente associadas)^(2, 4, 10).

Quando além da PDAH existir um distúrbio da coordenação motora (desempenho nas atividades diárias que requerem coordenação motora substancialmente abaixo da média, tendo em conta a idade e nível de desenvolvimento) e/ou perceção (auditiva, tátil e visual), na ausência de défice cognitivo e paralisia cerebral, pode considerar-se o diagnóstico de DAMP (*deficits in attention, motor control and perception*)^(11, 12). Esta entidade, contudo, não é reconhecida pelo DSM-5.

Diagnóstico Diferencial

Os sintomas de PDAH coincidem com diversos outros quadros clínicos, incluindo patologias neurológicas ou do neurodesenvolvimento (ex: perturbações do desenvolvimento intelectual ou da linguagem, perturbação do espectro do autismo, etc.), perturbações emocionais e comportamentais (ex: perturbação da ansiedade, perturbações do humor, etc.), fatores psicossociais ou ambientais (ex: ambiente doméstico stressante, ambiente educativo inapropriado, patologia psiquiátrica materna, etc.) e certas patologias médicas (ex: défices auditivos ou visuais, perturbações do sono, efeitos secundários de medicação, etc.). Algumas destas podem coexistir com PDAH, podendo ou não ser responsáveis por alguns dos sintomas⁽⁵⁾.

Tratamento

O tratamento baseia-se no estabelecimento de objetivos terapêuticos que sejam realistas, exequíveis e mensuráveis. Estes podem variar ao longo do tratamento e devem ser determinados em colaboração com os pais, criança e agentes educativos⁽¹³⁾.

As modalidades de tratamento disponíveis e com evidência científica a suportá-las incluem terapêutica não farmacológica (terapêutica comportamental, treino de competências sociais, intervenções psicoterapêuticas), farmacológica e combinada^(13, 14). A terapêutica combinada, nomeadamente terapia cognitivo-comportamental e terapia farmacológica com psicoestimulantes, aparenta ser a mais eficaz⁽¹⁴⁾.

As estratégias de tratamento aplicadas vão variar conforme a idade do doente. Em crianças em idade pré-escolar (4-5 anos de idade), é recomendada terapia comportamental, que pode ser implementada pelos pais e/ou pelos professores,

frequentemente necessitando de orientação psicológica formal. A terapia farmacológica pode ser indicada na ausência de resposta satisfatória à terapia comportamental. Em crianças em idade escolar (≥ 6 anos de idade) e em adolescentes, é recomendada, se possível, a combinação das terapêuticas comportamental e farmacológica. Na seleção da terapêutica mais adequada devem ser tidas em consideração as patologias concomitantes e comorbilidades eventualmente existentes^(7, 13).

Terapêutica Farmacológica

É habitualmente o tratamento de primeira linha para crianças em idade escolar e adolescentes com o diagnóstico de PDAH em Portugal, dada a escassez e os elevados custos da terapia comportamental.

Alguns pré-requisitos devem ser cumpridos antes do início da terapêutica farmacológica, nomeadamente, a realização de uma história e exame físico cardiovasculares completos; a determinação da estatura, peso, pressão arterial e frequência cardíaca basais; e uma determinação da situação basal no que se refere aos efeitos adversos mais comuns da medicação (ex: apetite, dores abdominais, padrão de sono, cefaleias, etc.). Nos adolescentes, deve-se determinar se há uso ou abuso de substâncias, devendo o tratamento para estas dependências ser realizado antes do início da terapia farmacológica^(7, 15).

Atualmente, estão disponíveis em Portugal duas modalidades de terapêutica farmacológica: o metilfenidato (MPH) e a atomoxetina^(6, 8). Na eventualidade de falência terapêutica, comorbilidades ou efeitos adversos graves, estão disponíveis fármacos alternativos, como é o caso dos agonistas $\alpha 2$ -adrenérgicos (guafancina e clonidina), antidepressivos tricíclicos e bupropion^(4, 8, 16), mas, devido ao tipo de formulações disponíveis, à menor eficácia e aos efeitos adversos que apresentam em idade pediátrica, só são utilizados excecionalmente.

A escolha do fármaco deve ter em consideração a preferência dos doentes e das famílias, a duração do efeito que é desejada, a capacidade da criança para deglutir comprimidos/cápsulas, a altura do dia em que os sintomas alvo se manifestam, a coexistência de comorbilidades, os efeitos adversos potenciais e o custo da terapêutica (de uma forma geral, os psicoestimulantes são mais baratos)⁽¹⁵⁾.

Na ausência de comorbilidades como tiques ou perturbação de ansiedade, o MPH é o tratamento farmacológico de primeira linha⁽¹⁵⁾. É comercializado em Portugal em diversas formulações de comprimidos ou cápsulas, de ação rápida, intermédia e longa, cada uma com efeito médio de 4, 6-8 e 8-12 horas, respetivamente.

Atomoxetina

É comercializada em Portugal desde 2008 com o nome Strattera®, tratando-se de um inibidor seletivo da recaptção da noradrenalina. É uma alternativa aos psicoestimulantes, principalmente em indivíduos com perturbação de ansiedade, tiques ou efeitos adversos graves com a terapêutica com psicoestimulantes, como efeito *rebound* ou perda de apetite relevante^(4, 16).

O mecanismo de ação deste fármaco não é totalmente conhecido, mas pensa-se que está associado à inibição seletiva do transportador de noradrenalina a nível pré-sináptico no córtex pré-frontal, resultando num aumento da transmissão noradrenérgica, importante para a atenção, aprendizagem, memória e resposta adaptativa^(17, 18).

É comercializada sob a forma de cápsulas (dosagens de 10, 18, 25, 40, 60, 80 mg) ou solução oral (4 mg/ml), podendo ser administrada em toma única diária ou dividida em duas tomas. Se for feita apenas uma administração diária, a eficácia será melhor se esta for realizada pela manhã. No entanto, se realizada ao princípio da noite está associada a menos efeitos adversos e pode ser melhor tolerada inicialmente⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Apresenta uma duração de ação de pelo menos 10 a 12 horas, sendo que o início de ação pode ocorrer entre uma a quatro semanas após o início da terapêutica e a resposta completa apenas é atingida após seis a doze semanas de tratamento⁽¹⁶⁾.

A dose de atomoxetina prescrita depende do peso da criança. Crianças e adolescentes com peso ≤ 70 kg devem iniciar a terapêutica com uma dose total diária de 0,5 mg/kg, que deve ser mantida durante um mínimo de três dias, realizando depois um aumento progressivo da dosagem até um total diário de 1,2 mg/kg. Doentes com peso > 70 kg devem iniciar o tratamento com uma dose de 40 mg durante pelo menos três dias, seguindo-se um aumento da dose até 80 mg; após duas a quatro semanas, a dose pode ser aumentada até um máximo de 100 mg, se tal for necessário⁽¹⁶⁾.

Como é metabolizada pela enzima citocromo P450 (CYP2D6), podem ser necessários ajustamentos da dose caso o doente esteja a realizar tratamento com inibidores desta enzima (ex: paroxetina, fluoxetina)⁽¹⁶⁾. Cerca de 2-7% da população são metabolizadores fracos dos substratos de CYP2D6, realizando uma eliminação mais lenta da atomoxetina, pelo que, nestes indivíduos, os efeitos adversos aparentam ser significativamente mais frequentes^(17, 18).

Para além de reduzir os sintomas associados à PDAH, a atomoxetina também tem efeito benéfico no que se refere a algumas das comorbilidades associadas a esta patologia, sendo capaz de atenuar a sintomatologia associada a perturbações de ansiedade,

perturbação de oposição e desafio, perturbações do sono e perturbações de tiques. Assim, na presença destes distúrbios psiquiátricos, o tratamento com atomoxetina poderá ser preferível àquele com psicoestimulantes^(10, 18).

Trata-se de um fármaco relativamente bem tolerado pelos doentes⁽¹⁹⁾. Os efeitos adversos mais frequentes incluem anorexia (18-36%), dor abdominal (3-25%), náuseas (12-17%), vômitos (15%), dispepsia (9%), perda de peso (2-5%), cefaleias (4-28%), sonolência/fadiga (15-17%), tonturas (2-13%) e irritabilidade (2-12%).⁽²⁰⁾ Estes ocorrem frequentemente no início da terapêutica, tendo tendência a atenuar-se com o tempo. Mais raramente, pode provocar eventos cardiovasculares graves, incluindo morte súbita (induz aumentos modestos da frequência cardíaca e da pressão arterial, podendo deteriorar o quadro clínico de doentes com doenças cardiovasculares graves); tem efeitos psiquiátricos conhecidos, podendo despoletar ideação suicida, entre outras alterações psiquiátricas (ex: labilidade emocional, psicose, etc.); e pode levar a falência hepática aguda. Na eventualidade de sintomas associados a esta última entidade clínica (ex: icterícia ou evidência de lesão hepática em análises laboratoriais), a medicação deve ser imediatamente interrompida e a função hepática avaliada. Ao contrário dos psicoestimulantes, a atomoxetina não está associada a insónia e tiques motores^(4, 16-18, 20-23).

O tratamento com atomoxetina está contraindicado em caso de hipersensibilidade à mesma, utilização simultânea ou nos últimos catorze dias de um inibidor da monoamina-oxidase, glaucoma, antecedentes ou história atual de feocromocitoma e doenças cardiovasculares graves⁽¹⁶⁾.

A terapêutica deve ser contínua, não se realizando pausas durante os fins de semana ou férias escolares⁽⁴⁾. Caso não haja resposta ou caso ocorram efeitos adversos intoleráveis, esta pode ser interrompida abruptamente, não havendo necessidade de uma redução gradativa da dose^(17-19, 22).

A adesão terapêutica pode ser influenciada por diversos fatores, nomeadamente a idade, sexo, a definição de resposta terapêutica utilizada, o atraso no efeito inicial da atomoxetina, a duração do tratamento e fatores económicos. Uma má adesão terapêutica em idade pediátrica pode dever-se à hesitação inicial relativamente ao tratamento por parte dos pais (a PDAH é muitas vezes considerada um problema psicológico, emocional ou social, pelo que muitos doentes e/ou os seus cuidadores creem que o tratamento farmacológico não é necessário). Na adolescência, acrescem a estes fatores o desejo de não realizar medicação indefinidamente, a perceção de que a mesma não é necessária, a ausência do efeito desejado ou por noção de maior relevância dos efeitos adversos

relativamente ao benefícios do fármaco⁽²⁴⁾. A atomoxetina é significativamente mais cara do que qualquer das formulações de MPH, o que vai igualmente influenciar a adesão à terapêutica com este fármaco.

Segundo vários estudos, a atomoxetina demonstrou ter a mesma eficácia que o MPH de ação rápida e intermédia, mas quando comparado com MPH de ação longa, demonstrou ter eficácia significativamente inferior^(17, 19). Assim, o MPH de ação longa é preferível à atomoxetina na terapêutica de PDAH, pelo que é recomendado como terapêutica de primeira linha deste distúrbio.

Também pode ser equacionada a combinação de atomoxetina com outra medicação utilizada para o tratamento da PDAH, nomeadamente o MPH. A terapêutica farmacológica combinada não demonstra ser superior à monoterapia no controle dos sintomas nucleares da PDAH, mas pode ser benéfica para certos doentes (melhor tolerância e eficácia; realização de tratamento com doses mais pequenas dos fármacos, melhoria dos resultados em doentes com resposta parcial à atomoxetina ou para minimização dos efeitos adversos intoleráveis)⁽²⁵⁾.

Prognóstico

É afetado por diversos fatores, pelo que nem sempre será favorável⁽⁸⁾. Entre estes incluem-se a gravidade dos sintomas, comorbilidades, baixo QI, história familiar de PDAH e adversidades familiares, que permitem prever a persistência desta perturbação do neurodesenvolvimento⁽⁴⁾.

Como se trata de uma patologia crónica, a maioria dos doentes diagnosticados com PDAH na infância continuará a manifestar os sintomas até ao final da adolescência. Com a idade, os sintomas de hiperatividade têm tendência a diminuir ou mesmo desaparecer, sendo na maioria dos casos quase impercetíveis no final da adolescência. Os sintomas de desatenção, impulsividade, desorganização e dificuldades sociais, pelo contrário, têm tendência a persistir^(4, 8).

Estima-se que cerca de 30 a 60% dos doentes possam manifestar sintomas ainda na idade adulta⁽⁸⁾. Adultos não tratados evidenciam um aumento da incidência de comportamentos agressivos, perturbação de conduta, depressão, abuso de álcool e drogas, perturbação da personalidade (principalmente antissocial), divórcio, dificuldades no emprego e de acidentes^(8, 9). Desta forma, um diagnóstico precoce e um tratamento adequado destes doentes será essencial à sua evolução académica, profissional e social o mais normativa possível.

Objetivos

O estudo retrospectivo teve como objetivo avaliar a utilização de atomoxetina no tratamento da PDAH na Unidade de Neurodesenvolvimento do Centro Materno-Infantil do Norte (CMIN) no ano de 2017. Para tal foi realizada uma análise estatística da casuística da Unidade de Neurodesenvolvimento do CMIN. Foram selecionados os casos com diagnóstico de PDAH e, dentro destes, todos os que estavam a realizar ou realizaram no passado tratamento com atomoxetina, sendo que foi feita uma análise da situação: se o tratamento com atomoxetina foi a primeira escolha, o que levou à sua prescrição e se a terapia foi mantida ou não, tendo-se procurado esclarecer nesta última situação a razão da sua descontinuação.

Metodologia

Amostra

A amostra do estudo foi constituída pelos doentes com diagnóstico de PDAH avaliados na Unidade de Neurodesenvolvimento do CMIN entre 1 de janeiro e 31 de dezembro do ano de 2017.

Para a obtenção dos dados necessários à realização do estudo foi requerida a autorização à Comissão de Ética do Centro Hospitalar do Porto, datada de 29 de março de 2018, assegurando a preservação da identidade dos doentes.

Procedimento

Procedeu-se ao estudo retrospectivo baseado na revisão sistemática de dados, obtidos através dos processos clínicos, relativos a características demográficas, escolaridade, número de retenções académicas, frequência de ensino especial, diagnósticos e tratamento com atomoxetina. Nos casos em que se verificou utilização de atomoxetina, procedeu-se à colheita de dados constantes num formulário construído especificamente para o efeito (Anexo 2 – Formulário de recolha de dados).

Análise Estatística

Para a realização da análise estatística utilizou-se o programa *IBM® SPSS® Statistics* versão 25.0. As variáveis obtidas foram analisadas através de métodos de estatística descritiva, utilizando para o efeito tabelas de frequência e tabelas de contingência para as variáveis categóricas, e médias e desvios-padrão para as variáveis contínuas. Na análise de possíveis associações entre variáveis qualitativas, dado que não foi assumida normalidade populacional, utilizou-se o teste Qui-quadrado, e para a comparação de valores médios de variáveis contínuas em dois grupos independentes utilizou-se o teste *t-student* para duas amostras independentes. Foram considerados estatisticamente significativos os valores de $p < 0,05$.

Resultados

Foram selecionados e analisados os registos de 682 processos clínicos de doentes com diagnóstico de PDAH observados na Unidade de Neurodesenvolvimento do CMIN

durante o ano de 2017. Destes, 6,9% (n=47) tinham cumprido terapia farmacológica com atomoxetina em algum momento do seu acompanhamento.

Caraterização Global

Da totalidade dos doentes diagnosticados com PDAH observados durante o ano de 2017, 65,4% (n=446) eram do sexo masculino e 34,6% (n=236) eram do sexo feminino (Anexo 3 – Gráfico 1), com uma média etária de 10,96 anos e um desvio-padrão de 3,20 anos.

Em média, os doentes estavam em seguimento na Unidade de Neurodesenvolvimento há $33,06 \pm 26,47$ meses, apresentavam uma escolaridade de $4,93 \pm 2,77$ anos e uma média de $0,44 \pm 0,72$ retenções académicas.

Verificou-se que 37,8% (n=258) dos doentes beneficiavam de ensino especial (Anexo 3 – Gráfico 2). Destes, 77,9% (n=201) tinham um PEI, 14,7% (n=38) tinham um CEI e em 7,4% (n=19) dos casos este dado era omissivo.

Havia referência a tratamento com atomoxetina em algum momento em 6,9% (n=47) dos casos e 93,1% (n=635) nunca tinham realizado esse tratamento (Anexo 3 – Gráfico 3).

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre as populações com e sem tratamento com atomoxetina quanto à distribuição pelo sexo ($p=0,581$) (Anexo 3 – Gráfico 4), à média de idades ($p=0,485$) (Anexo 4 – Tabela I), nem quanto à escolaridade média ($p=0,832$) ou número de retenções académicas ($p=0,656$) (Anexo 4 – Tabela II).

Verificaram-se diferenças estatisticamente significativas nas médias da duração do seguimento dos doentes com e sem tratamento com atomoxetina ($p=0,001$), sendo estas de $45,47 \pm 25,33$ meses e $32,14 \pm 26,34$, respetivamente (Anexo 4 – Tabela III).

Constatou-se a existência de uma diferença estatisticamente significativa no que concerne ao benefício de ensino especial, com 66,0% na população com tratamento com atomoxetina versus 35,7% nos restantes doentes ($p<0,001$) (Anexo 3 – Gráfico 5). Quando se analisou o tipo de ensino especial de que beneficiavam – PEI ou CEI – não se verificou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p=0,994$ e $p=1,000$, respetivamente).

Diagnóstico

Relativamente ao diagnóstico de PDAH e respetivos subtipos, 20,2% (n=138) dos indivíduos tinham o diagnóstico de PDAH de subtipo predominantemente desatento, 0,3% (n=2) tinham o diagnóstico de PDAH de subtipo predominantemente hiperativo-impulsivo,

35,0% (n=239) tinham o diagnóstico de PDAH de subtipo combinado, 1,3% (n=9) tinham o diagnóstico de DAMP. Em 43,1% (n=294) dos casos não estava especificado o subtipo de PDAH (Anexo 3 – Gráfico 6).

Não se verificou uma diferença estatisticamente significativa relativamente ao subtipo de PDAH entre as populações com e sem tratamento com atomoxetina ($p=0,090$, $p=1,000$, $p=0,434$ e $p=0,123$, respetivamente) (Anexo 4 – Tabela IV).

Comorbilidades

Quanto às comorbilidades mais comumente associadas ao diagnóstico de PDAH, e considerando a amostra global, 38,6% (n=263) dos doentes tinham o diagnóstico de perturbação da linguagem e 39,7% (n=271) de perturbação dos sons da fala. Relativamente a dificuldades de aprendizagem, 25,1% (n=171) dos casos apresentavam dificuldades de aprendizagem inespecíficas, 4,7% (n=32) disortografia, 3,7% (n=25) dislexia, 0,6% (n=4) disgrafia e 0,4% (n=3) discalculia. A perturbação do desenvolvimento intelectual (PDI) estava presente em 22,3% (n=152) dos doentes, PEA em 3,8% (n=26), défice sensorial em 18,6% (n=127), perturbação do sono em 1,9% (n=13) e 13,8% (n=94) tinham o diagnóstico de perturbação de tiques. Em 25,1% (n=171) dos doentes foi diagnosticada POD, em 0,9% (n=6) perturbação de conduta, em 1,2% (n=8) perturbação de ansiedade e em 0,3% (n=2) perturbação de humor. Foi detetado abuso de substâncias em 0,1% (n=1) dos casos, não sendo especificada a substância. (Anexo 3 – Gráfico 7)

Houve uma diferença estatisticamente significativa entre a população de doentes com e sem tratamento com atomoxetina nas seguintes comorbilidades: PDI (40,4% versus 20,9%, respetivamente – $p=0,002$), PEA (17,0% versus 2,8%, respetivamente – $p<0,001$); e perturbação de ansiedade (6,4% versus 0,8%, respetivamente – $p=0,013$) (Anexo 4 – Tabela V).

Atomoxetina

Este fármaco não foi utilizado como terapêutica de primeira linha em nenhum dos casos analisados. Nas situações em que foi utilizado, o que motivou a sua prescrição foi a ocorrência de efeitos adversos associados à terapêutica com metilfenidato (48,9%, n=23) e a falência do tratamento com metilfenidato (38,3%, n=18). Em 17% (n=8) dos casos não estava claro o que motivou a sua prescrição (Anexo 3 – Gráfico 8).

Quando se analisou a escolaridade à data de prescrição de atomoxetina, verificou-se que esta era, em média, de $3,98 \pm 2,45$ anos e a duração média de tratamento era de $24,19 \pm 19,37$ semanas.

Quanto à posologia, 12,8% (n=6) realizava uma toma única diária, 2,1% (n=1) realizava duas tomas por dia e em 85,1% (n=40) dos processos não existia registo desta informação. Em 4,2% (n=2) dos doentes a toma do fármaco era feita de manhã, em 6,3% (n=3) à noite e em 89,5% (n=43), o horário de toma não estava especificado.

Dos doentes que alguma vez tinham sido medicados com atomoxetina, 63,8% (n=30) mantinham a terapêutica à altura da última consulta do ano de 2017 e 36,2% (n=17) não (Anexo 3 – Gráfico 9). Nos que mantinham a terapêutica, 3,3% (n=1) reportavam um efeito adverso, vômitos, entretanto resolvidos. Dos que não mantinham a terapêutica com atomoxetina, em 47,1% (n=8) o motivo indicado foi a ineficácia do fármaco; em 35,3% (n=6) tinham sido invocados efeitos adversos – irritabilidade (17,6%, n=3), sonolência/fadiga (11,8%, n=2), náuseas (5,9%, n=1) e ideação suicida (5,9%, n=1) (Anexo 3 – Gráfico 11) –, com um caso (5,9%) em que eram indicados tanto ineficácia como efeitos adversos; em 11,8% (n=2) dos casos foi referido o custo elevado da medicação; em 5,9% (n=1) a terapêutica tinha sido interrompida devido a opção materna, sem outra especificação, e em 5,9% (n=1) dos casos não havia registo do motivo da suspensão do fármaco (Anexo 3 – Gráfico 10).

Nos doentes que não mantinham a terapêutica com atomoxetina à data da última consulta, 35,3% (n=6) suspenderam-na antes das 12 semanas e 64,7% (n=11) após. Dos indivíduos em que o curso de tratamento foi inferior a 12 semanas, em 16,7% (n=1) o motivo de suspensão da terapêutica registado foi a ineficácia da atomoxetina, em 66,7% (n=4) foram os efeitos adversos associados à terapêutica e em 16,7% (n=1) foi custo elevado do fármaco.

Nos 30 doentes que mantinham a tratamento com atomoxetina à data da última consulta de Neurodesenvolvimento, 63,3% (n=19) estavam medicados com a dose alvo, 16,7% (n=5) com uma dose atual inferior e em 20,0% (n=6) este dado era omissivo. Nos casos em que a terapêutica foi interrompida não foi possível o cálculo da dose por quilograma de peso na altura da suspensão por esta ter sido feita entre consultas.

Discussão

Na amostra inicial de doentes com PDAH, a distribuição por sexo foi idêntica à descrita na literatura, com predomínio do sexo masculino (1,89:1), o que também se verificou no grupo de doentes que fizeram terapêutica com atomoxetina. Este grupo

também era idêntico ao dos indivíduos que nunca realizaram terapêutica com atomoxetina quanto à idade, escolaridade e número de retenções académicas.

Relativamente à duração do seguimento em consulta, verificou-se que, em média, os doentes que realizaram tratamento com atomoxetina eram seguidos há mais tempo, sendo a diferença média de 13,33 meses. Isto pode dever-se ao facto da atomoxetina não ser uma terapêutica de primeira linha na PDAH, tendo sido efetuadas anteriormente a esta opção outras abordagens terapêuticas.

As crianças que realizaram tratamento com atomoxetina beneficiaram mais de ensino especial do que as outras, o que pode estar relacionado com a maior prevalência de PDI e PEA nesta população.

No que concerne às comorbilidades de PDAH, a mais frequente de acordo com a literatura é a POD. No presente estudo, tanto na população medicada com atomoxetina como na restante, a prevalência deste distúrbio encontrava-se no limite inferior do descrito na literatura. De facto, os estudos referem, a este nível, prevalências muito variáveis, o que pode estar associado à proveniência da amostra: se se tratasse de um estudo realizado em doentes seguidos em Pedopsiquiatria, possivelmente a prevalência deste distúrbio seria superior. Este aspeto pode também justificar as mais baixas prevalências de perturbação de conduta, perturbação de ansiedade e perturbação do humor/depressão.

As dificuldades de aprendizagem (inespecíficas e específicas) tiveram, nesta amostra, uma prevalência semelhante à descrita na literatura, não tendo havido diferenças estatisticamente significativas do grupo medicado com atomoxetina relativamente ao não medicado com este fármaco.

A presença de tiques no grupo do estudo foi um pouco superior à descrita na literatura (17% versus 7%), o que poderá justificar-se pelo facto de a perturbação de tiques ser uma das indicações para a prescrição da atomoxetina. Apesar de não ter havido uma diferença estatisticamente significativa entre a sua prevalência no grupo medicado com atomoxetina e nos restantes utentes, a prevalência de tiques na amostra global foi inferior (13,8%), mais próxima daquela habitualmente mencionada na literatura. De referir que na sua grande maioria se tratavam de tiques motores simples, sem repercussão significativa em nenhum domínio.

Muito embora o tratamento da PDAH quando em contexto da PDI tenha sido alvo de grande controvérsia, este é cada vez mais aceite. As taxas de sucesso terapêutico são, contudo, inferiores às da população sem PDI, para qualquer dos fármacos utilizados no tratamento da PDAH. A maior taxa de insucesso pode justificar a maior prevalência deste

distúrbio no grupo tratado com atomoxetina: após falência do MPH era efetuada prova terapêutica com atomoxetina.

A prevalência de PEA foi superior no grupo tratado com atomoxetina, o que poderá decorrer do facto de um dos efeitos adversos do metilfenidato mais prevalentes em crianças com PEA ser irritabilidade, impedindo a utilização deste fármaco. Apesar da utilização da atomoxetina poder também ser condicionada por este efeito adverso – como se verificou – é lícito tentar a sua utilização.

A presença de perturbação de ansiedade foi mais frequente no grupo tratado com atomoxetina, como seria expectável, dadas as indicações terapêuticas do fármaco. Apesar disso, a atomoxetina, mesmo nestes doentes, não foi a terapêutica inicial, o que pode guardar relação com o elevado custo desta terapêutica crónica, bem como com o facto de a perturbação de ansiedade frequentemente se manifestar mais tardiamente que a PDAH, podendo ter sido evidente somente quando a criança/adolescente já estava medicada(o) com metilfenidato.

Em média, os doentes iniciaram a terapêutica pelo 4º ano de escolaridade, com uma duração de tratamento de cerca de 24 semanas, tempo suficiente para haver resposta terapêutica completa (seis a doze semanas).

Apesar de ter sido utilizada numa reduzida percentagem da amostra global de doentes (6,9%), dos 47 doentes em que foi utilizada a atomoxetina, esta terapêutica foi bem tolerada e considerada benéfica na maioria (63,8%) dos casos.

Os registos disponíveis relativamente à posologia – dose por quilograma de peso, número e horário de tomas – não permitiram estudar eventuais relações destas variáveis com a eficácia do fármaco e desenvolvimento de efeitos adversos.

Dos doentes que suspenderam a toma de atomoxetina, o motivo mais frequentemente invocado foi a sua ineficácia. Tal como descrito na literatura, a eficácia do fármaco é menor que a dos psicoestimulantes. Por outro lado, a existência, neste grupo, de uma maior prevalência de PDI e PEA, grupos com menor potencial terapêutico, poderá também ter contribuído para este resultado.

Somente um doente dos que suspenderam a terapêutica devido a ineficácia não cumpriu pelo menos doze semanas de terapêutica, pelo que um curto curso terapêutico não parece justificar, nesta amostra, a falta de eficácia do fármaco.

Neste estudo, a taxa de efeitos adversos com a atomoxetina foi baixa, o que está de acordo com a literatura: é um fármaco relativamente bem tolerado pelos doentes, desde que o tratamento se inicie lentamente e com doses crescentes. Os efeitos adversos da atomoxetina mais comumente referidos são do foro gastrointestinal e são menos

percetíveis se a administração do fármaco for realizada à noite ou se a dose diária for distribuída por duas tomas. Foi registado apenas um caso de um efeito adverso raro (ideação suicida), que motivou a suspensão da terapêutica.

Só em dois casos foi referido o elevado custo do tratamento como justificação para a suspensão da terapia. Isto pode dever-se, por um lado, a que, desde logo, haja famílias que recusem/às quais não é prescrito o fármaco por questões económicas; por outro lado não se pode excluir que este motivo, embora existente, não seja abertamente reportado ao médico.

Conclusão

Na população estudada, a atomoxetina foi sempre um fármaco de segunda linha, de acordo com as orientações clínicas internacionais.

Em um pouco mais de um terço dos doentes em que foi utilizada esta terapêutica houve descontinuação do fármaco, mormente em virtude de não ter sido considerado eficaz. Nesta população foi um fármaco bem tolerado e considerado útil em dois terços dos casos.

Apesar de se tratar de um estudo com amostra de reduzidas dimensões, tal como descrito na literatura, os resultados obtidos sugerem que, apesar de ser um fármaco de segunda linha no tratamento de PDAH, a prescrição de atomoxetina deve ser considerada, pois pode revelar-se útil, não apenas em doentes com perturbação de ansiedade e tiques, mas também naqueles em que os psicoestimulantes não se revelarem eficazes ou em que comportam efeitos adversos intoleráveis.

Anexos

Anexo 1 – Quadro I: Critérios de diagnóstico de PDAH

<p>A1 – Desatenção</p> <p>Devem estar presentes seis (ou mais) se idade < 17 anos, ou cinco (ou mais) se idade ≥ 17 anos, dos seguintes sintomas, num grau que é inconsistente com o nível do desenvolvimento e com impacto significativamente negativo nas atividades sociais e académicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Frequentemente é incapaz de prestar atenção a detalhes ou comete erros por descuido. b. Frequentemente tem dificuldade em manter a atenção em tarefas ou atividades lúdicas. c. Frequentemente parece não ouvir, mesmo quando alguém lhe dirige a palavra diretamente. d. Frequentemente não segue instruções até ao fim e não consegue terminar tarefas ou trabalhos escolares. e. Frequentemente tem dificuldade em organizar tarefas e atividades. f. Frequentemente evita, não gosta ou mostra relutância em envolver-se em tarefas que exijam esforço mental prolongado. g. Frequentemente perde coisas necessárias para tarefas ou atividades. h. Facilmente distraído por estímulos irrelevantes (em adolescentes mais velhos podem ser incluídos pensamentos não relacionados). i. Frequentemente esquece-se de realizar atividades quotidianas.
<p>A2 - Hiperatividade e impulsividade</p> <p>Devem estar presentes seis (ou mais) se idade < 17 anos, ou cinco (ou mais) se idade ≥ 17 anos, dos seguintes sintomas, num grau que é inconsistente com o nível do desenvolvimento e com impacto significativamente negativo nas atividades sociais e académicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Frequentemente demonstra agitação excessiva (ex: bate as mãos ou os pés ou contorce-se na cadeira). b. Frequentemente tem dificuldade em manter-se sentado quando necessário. c. Frequentemente tem sensação de agitação (em adolescentes) ou corre e trepa em situações em que tal é inapropriado. d. Frequentemente tem dificuldade em brincar ou em envolver-se em atividades de lazer de uma forma tranquila. e. Frequentemente é difícil de acompanhar, aparentando estar em movimento permanente. f. Frequentemente apresenta verborreia. g. Frequentemente precipita respostas antes que as perguntas tenham sido completadas. h. Frequentemente tem dificuldade em esperar pela sua vez. i. Frequentemente interrompe ou perturba os outros, interferindo na sua atividade.
<p>A3 – Combinado</p> <p>Devem estar presentes seis (ou mais) se idade < 17 anos, ou cinco (ou mais) se idade ≥ 17 anos, dos sintomas descritos em A1 e A2, num grau que é inconsistente com o nível do desenvolvimento e com impacto significativamente negativo nas atividades sociais e académicas.</p>
<p>B – Os sintomas devem persistir durante pelo menos seis meses.</p>
<p>C – Alguns destes sintomas devem estar presentes antes dos 12 anos de idade.</p>
<p>D – Os sintomas devem estar presentes em dois ou mais ambientes, como, por exemplo, em casa e na escola.</p>

E – A sintomatologia não ocorre exclusivamente durante uma perturbação global do desenvolvimento, esquizofrenia, ou outras psicoses, e não é melhor explicada por outra perturbação mental (ex: perturbação do humor, perturbação da ansiedade, entre outras).

Adaptado de *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*⁽¹⁾

Anexo 2 – Formulário de recolha de dados

Formulário - Atomoxetina na Perturbação de Défice de Atenção e Hiperatividade

1 - Informação Geral		
Doente nº:	Nível escolaridade atual:	
Data Nascimento (Idade):	Retenção prévia:	
Sexo: <input type="checkbox"/> M / <input type="checkbox"/> F	<input type="checkbox"/> Ensino especial	<input type="checkbox"/> CEI <input type="checkbox"/> PEI
Data primeira consulta:		
Data última consulta:		

2 - Diagnósticos	
<input type="checkbox"/> PDAH	<input type="checkbox"/> subtipo desatenção <input type="checkbox"/> subtipo hiperativo-impulsivo <input type="checkbox"/> subtipo combinado
<input type="checkbox"/> DAMP	
<input type="checkbox"/> Perturbação de oposição e desafio	
<input type="checkbox"/> Perturbação de conduta	
<input type="checkbox"/> Perturbação do humor	
<input type="checkbox"/> Perturbação de ansiedade	
<input type="checkbox"/> Perturbação do espectro do autismo	
<input type="checkbox"/> Tiques	
<input type="checkbox"/> Perturbação desenvolvimento intelectual	
<input type="checkbox"/> Dificuldades da aprendizagem	<input type="checkbox"/> inespecíficas <input type="checkbox"/> dislexia <input type="checkbox"/> disortografia <input type="checkbox"/> disgrafia <input type="checkbox"/> discalculia
<input type="checkbox"/> Perturbação da comunicação	<input type="checkbox"/> Perturbação da linguagem <input type="checkbox"/> Perturbação dos sons da fala
<input type="checkbox"/> Défice auditivo ou visual	
<input type="checkbox"/> Perturbação do sono	
<input type="checkbox"/> Abuso de substâncias	

3 – Atomoxetina			
Data de prescrição de atomoxetina:			
Nível escolaridade frequentado à data de prescrição de atomoxetina:			
Dose atual: _____ mg/kg			
Dose alvo: _____ mg/kg			
Toma		<input type="checkbox"/> Única <input type="checkbox"/> Dividida	
Horário de toma:			
1ª escolha	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Familiar ou doente com historial de abuso de substâncias <input type="checkbox"/> Perturbação de ansiedade <input type="checkbox"/> Tiques <input type="checkbox"/> Outra: _____ <input type="checkbox"/> Sem dados	
	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Falência prévia de terapêutica com MPH <input type="checkbox"/> Efeitos adversos intoleráveis com terapêutica prévia com MPH <input type="checkbox"/> Outra: _____ <input type="checkbox"/> Sem dados	
Terapia mantida à data da última consulta	<input type="checkbox"/> Sim		
	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Ineficácia	Duração do tratamento:
		<input type="checkbox"/> Efeitos adversos (Quadro 4) <input type="checkbox"/> Custo elevado <input type="checkbox"/> Outra: _____ <input type="checkbox"/> Sem dados	

4 – Efeitos Adversos		
Frequentes		Raros
<input type="checkbox"/> Perda de peso	<input type="checkbox"/> Vómitos	<input type="checkbox"/> Evento cardiovascular grave
<input type="checkbox"/> Dor abdominal	<input type="checkbox"/> Cefaleias	<input type="checkbox"/> Ideação suicida/outra alteração psiquiátrica
<input type="checkbox"/> Anorexia	<input type="checkbox"/> Tonturas	<input type="checkbox"/> Falência hepática aguda
<input type="checkbox"/> Dispepsia	<input type="checkbox"/> Sonolência/Fadiga	
<input type="checkbox"/> Náuseas	<input type="checkbox"/> Irritabilidade	

Anexo 3 – Gráficos

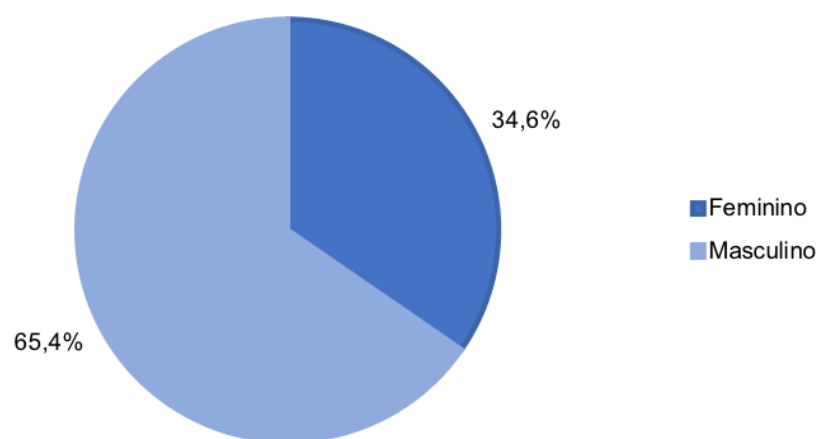


Gráfico 1 | Caraterização global – Distribuição por sexo

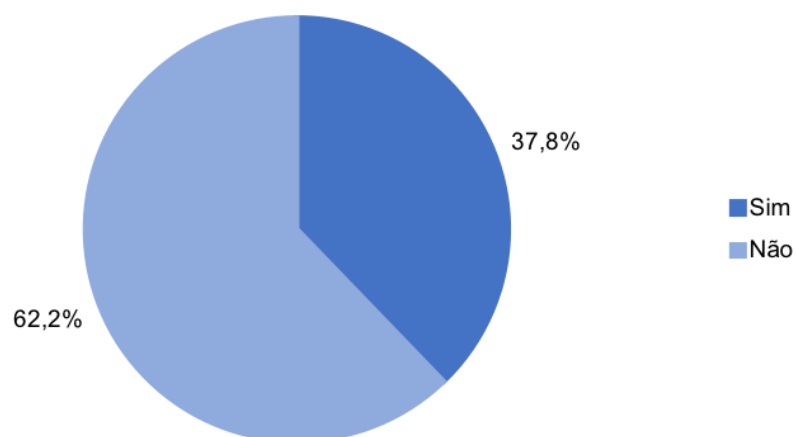


Gráfico 2 | Caraterização global – Ensino especial

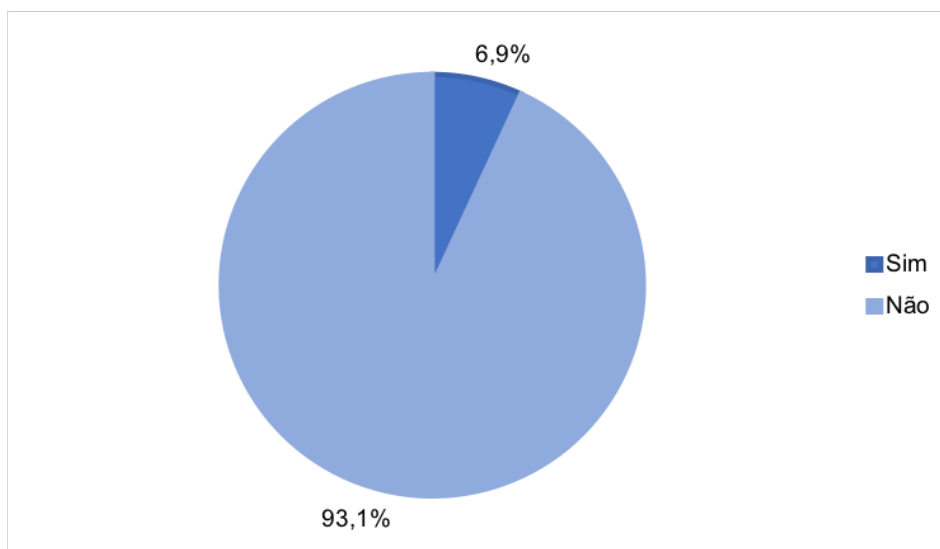


Gráfico 3 | Caraterização global – Tratamento com atomoxetina

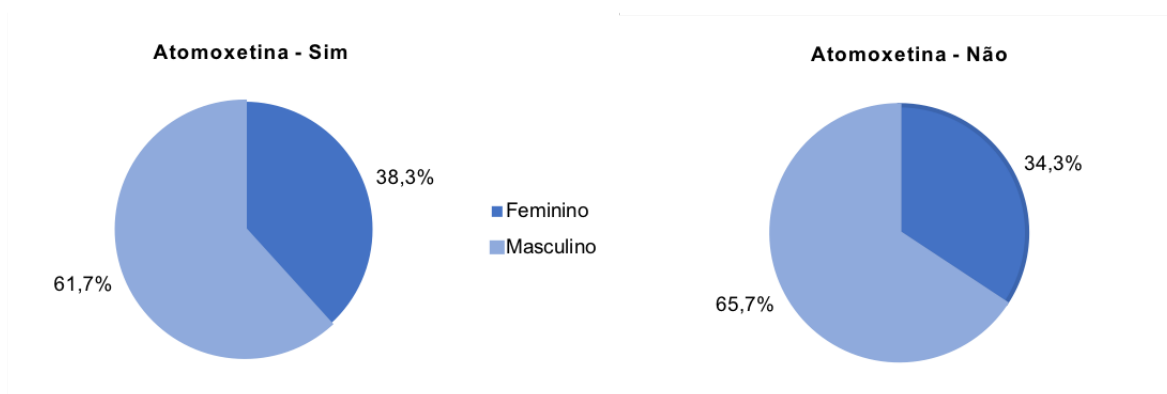


Gráfico 4 | Atomoxetina – Distribuição por sexo

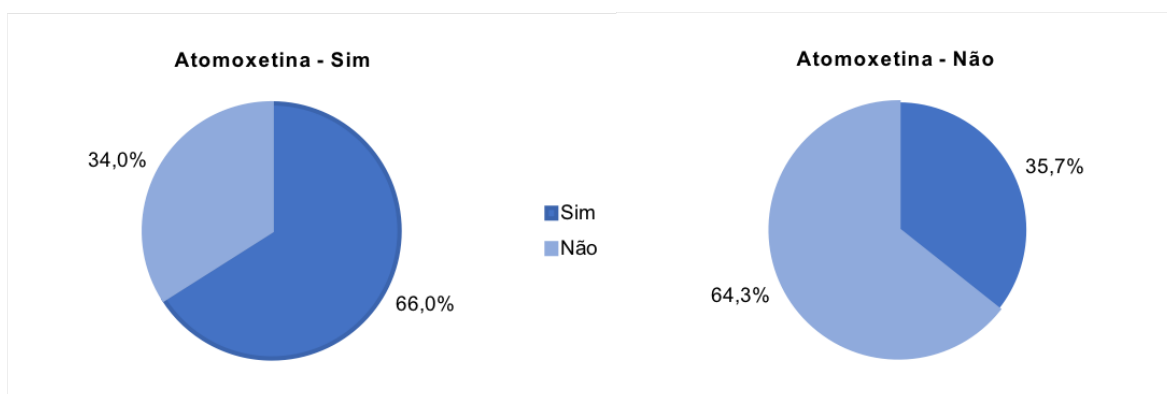


Gráfico 5 | Atomoxetina – Ensino especial

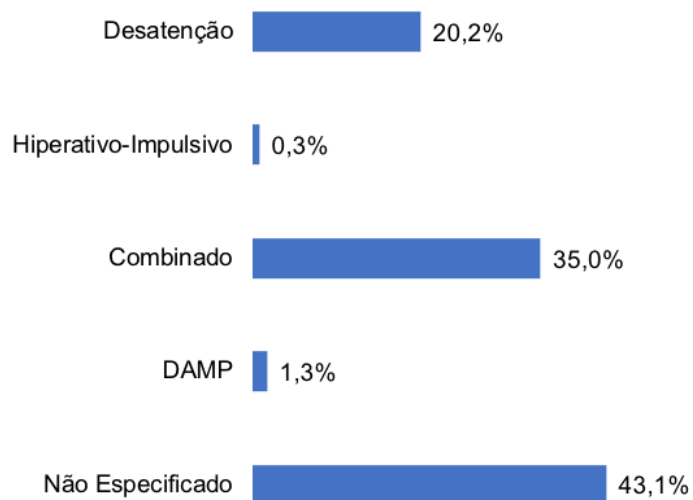


Gráfico 6 | Amostra global – Subtipos de PDAH diagnosticados

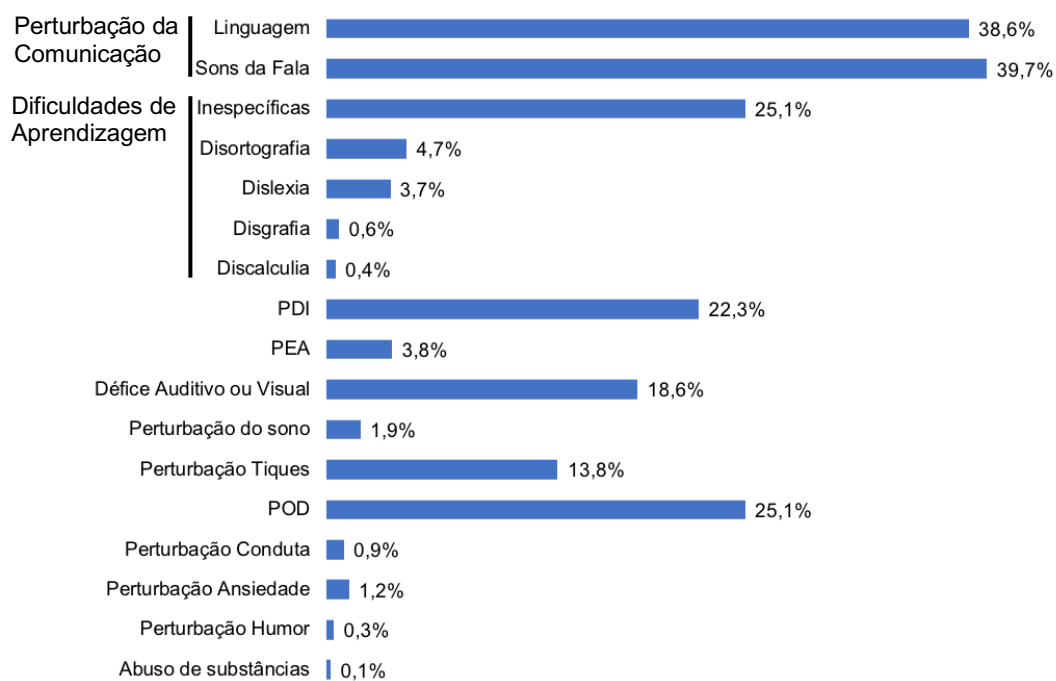


Gráfico 7 | Amostra global – Comorbilidades

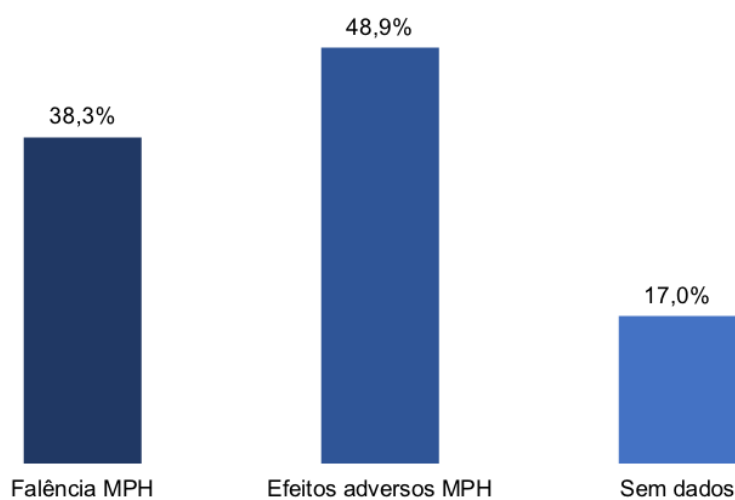


Gráfico 8 | Motivos para prescrição de atomoxetina

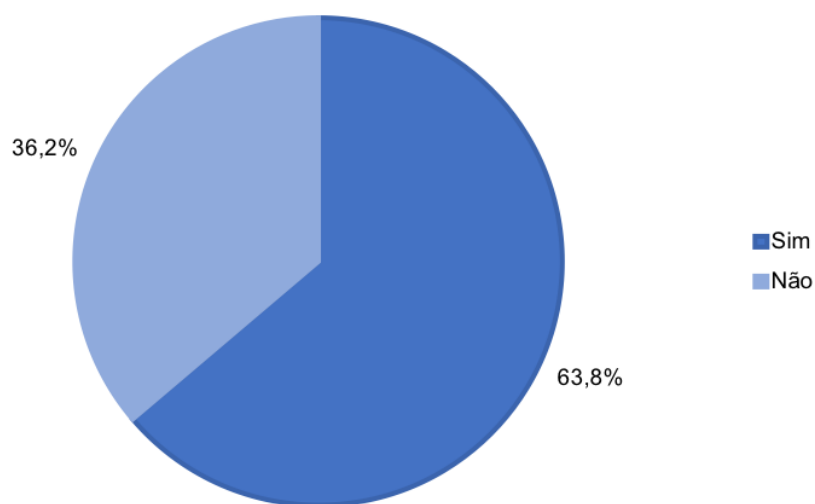


Gráfico 9 | Atomoxetina – Terapêutica mantida à data da última consulta

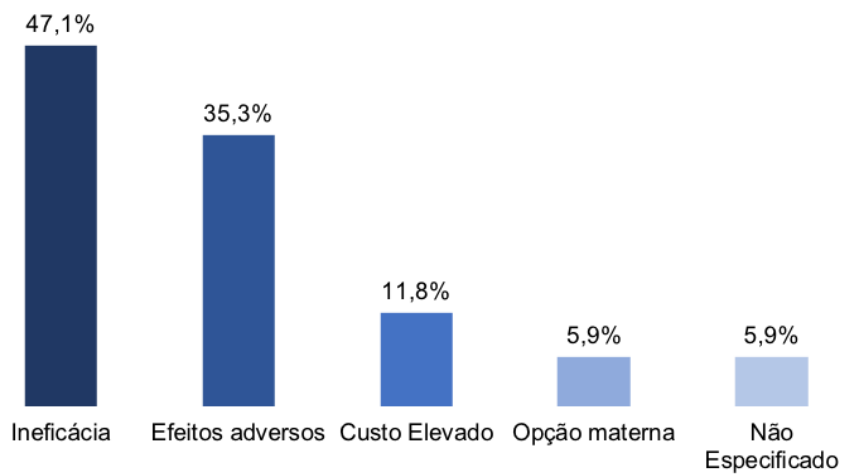


Gráfico 10 | Atomoxetina – Motivos para interrupção da terapêutica

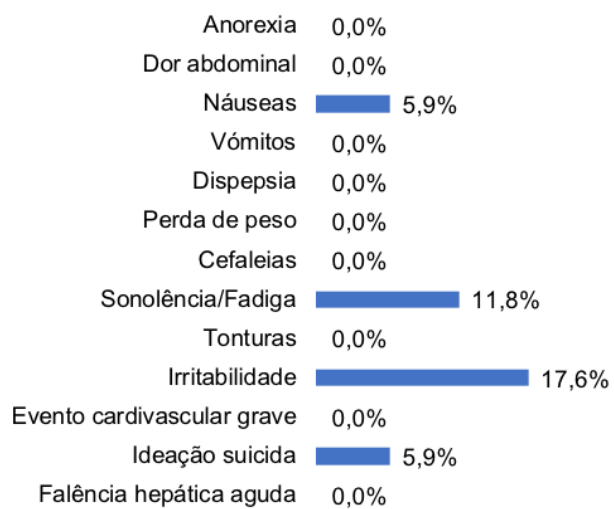


Gráfico 11 | Atomoxetina – Efeitos adversos nos casos em que terapêutica foi suspensa

Anexo 4 – Tabelas

Tabela I | Caraterização global – Idade

		Tratamento com atomoxetina		Total
		Sim	Não	
Número de casos		47 6,9%	635 93,1%	682 100,0%
Idade (anos)	média ± desvio-padrão	10,70 ± 2,51	10,98 ± 3,25	10,96 ± 3,20

$p=0,485$

Tabela II | Caraterização global – Escolaridade e retenções académicas

		Tratamento com atomoxetina		Total	p
		Sim	Não		
Número de casos		47 6,9%	635 93,1%	682 100,0%	-
Escolaridade	média ± desvio-padrão	4,85 ± 2,24	4,94 ± 2,81	4,93 ± 2,77	0,832
Retenções	média ± desvio-padrão	0,49 ± 1,16	0,44 ± 0,68	0,44 ± 0,72	0,656

Tabela III | Caraterização global – Duração do seguimento

		Tratamento com atomoxetina		Total
		Sim	Não	
Número de casos		47 6,9%	635 93,1%	682 100,0%
Duração do seguimento (meses)	média ± desvio-padrão	45,47 ± 25,33	32,14 ± 26,34	33,06 ± 26,47

$p=0,001$

Tabela IV | Atomoxetina – Subtipos de PDAH diagnosticados

	Tratamento com atomoxetina		p
	Sim	Não	
PDAH subtipo desatento	10,6% (n=5)	20,9% (n=133)	0,090
PDAH subtipo hiperativo-impulsivo	0,0% (n=0)	0,3% (n=2)	1,000
PDAH subtipo combinado	29,8% (n=14)	35,4% (n=225)	0,434
DAMP	4,3% (n=2)	1,1% (n=7)	0,123
Não especificado	55,3% (n=26)	42,2% (n=268)	-

Tabela V | Atomoxetina – Comorbilidades

		Tratamento com atomoxetina		<i>p</i>
		Sim	Não	
Perturbação da comunicação	Linguagem	40,4% (n=19)	38,4% (n=244)	0,786
	Sons da fala	44,7% (n=21)	39,4% (n=250)	0,473
Dificuldades de aprendizagem	Inespecíficas	21,3% (n=10)	25,4% (n=161)	0,534
	Disortografia	0,0% (n=0)	5,0% (n=32)	0,158
	Dislexia	0,0% (n=0)	3,9% (n=25)	0,406
	Disgrafia	2,1% (n=1)	0,5% (n=3)	0,249
	Discalculia	0,0% (n=0)	0,5% (n=3)	1,000
PDI		40,4% (n=19)	20,9% (n=133)	0,002
PEA		17,0% (n=8)	2,8% (n=18)	< 0,001
Défice sensorial		17,0% (n=8)	18,7% (n=119)	0,770
Perturbação do sono		2,1% (n=1)	1,9% (n=13)	0,608
Perturbação de tiques		17,0% (n=8)	13,5% (n=16)	0,505
POD		19,1% (n=9)	25,5% (n=162)	0,331
Perturbação de conduta		0,0% (n=0)	0,9% (n=6)	0,354
Perturbação de ansiedade		6,4% (n=3)	0,8% (n=5)	0,013
Perturbação do humor		0,0% (n=0)	0,3% (n=2)	1,000
Abuso de substâncias		2,1% (n=1)	0,0% (n=0)	0,069

Bibliografia

1. American Psychiatric Association., American Psychiatric Association. DSM-5 Task Force. Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5. 5th ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 2013. xlv, 947 p. p.
2. Kevin R Krull P. Attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: Epidemiology and pathogenesis UpToDate2017 [updated 2017/10/12. 2017/09/12:[14]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/attention-deficit-hyperactivity-disorder-in-children-and-adolescents-epidemiology-and-pathogenesis>.
3. Coelho L, Chaves E, Vasconcelos S, Fonteles M, De Sousa F, Viana G. [Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children: neurobiological aspects, diagnosis and therapeutic approach]. Acta Med Port. 2010;23(4):689-96.
4. Leung AK, Hon KL. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Adv Pediatr. 2016;63(1):255-80.
5. Kevin R Krull P. Attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: Clinical features and diagnosis UpToDate2017 [updated 2017/09/12. 2017/01/04:[26]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/attention-deficit-hyperactivity-disorder-in-children-and-adolescents-clinical-features-and-diagnosis>.
6. Coelho JM, Cláudia; Rocha, Felisbela; Santos, Sandra; Barros, Sara; Martins, Cecília. Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção: casuística de um Centro Secundário. Nascer e Crescer - Revista de Pediatria do Centro Hospitalar do Porto. 2014;23(4):195-200.
7. Wolraich M, Brown L, Brown RT, DuPaul G, Earls M, Feldman HM, et al. ADHD: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. In: Pediatrics AAo, editor. Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Steering Committee on Quality Improvement and Management: Pediatrics; 2011.
8. Cordinhã ACB, José. A criança hiperactiva: diagnóstico, avaliação e intervenção. Revista Portuguesa de Clínica Geral. 2008(24):577-89.
9. Fernandes A. Perturbação de Hiperatividade com Défice de Atenção. Acta Pediátrica Portuguesa. 2001;32(2):91-8.
10. Clemow DB, Bushe C, Mancini M, Ossipov MH, Upadhyaya H. A review of the efficacy of atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adult patients with common comorbidities. Neuropsychiatr Dis Treat. 2017;13:357-71.
11. Gillberg C. Deficits in attention, motor control, and perception: a brief review. Arch Dis Child. 2003;88(10):904-10.
12. Quintas SF, Armando; Palha, Miguel. DAMP - Perturbação da Atenção, do Controlo Motor e da Percepção. Acta Pediátrica Portuguesa. 2000;31(4):315-23.
13. Kevin R Krull P. Attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: Overview of treatment and prognosis UpToDate2017 [updated 2017/10/12. 2017/06/14:[26]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/attention-deficit-hyperactivity-disorder-in-children-and-adolescents-overview-of-treatment-and-prognosis>.
14. Catala-Lopez F, Hutton B, Nunez-Beltran A, Page MJ, Ridao M, Macias Saint-Gerons D, et al. The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials. PLoS One. 2017;12(7):e0180355.
15. Kevin R Krull P. Attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: Treatment with medications UpToDate2017 [updated 2017/10/12. 2017/09/13:[31]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/attention-deficit-hyperactivity-disorder-in-children-and-adolescents-treatment-with-medications>.
16. Kevin R Krull P. Pharmacology of drugs used to treat attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents UpToDate2017 [updated 2017/10/12. 2017/08/14:[27].

Available from: <https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-drugs-used-to-treat-attention-deficit-hyperactivity-disorder-in-children-and-adolescents>.

17. Garnock-Jones KP, Keating GM. Atomoxetine: a review of its use in attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Paediatr Drugs*. 2009;11(3):203-26.
18. Childress AC. A critical appraisal of atomoxetine in the management of ADHD. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:27-39.
19. Li Y, Gao J, He S, Zhang Y, Wang Q. An Evaluation on the Efficacy and Safety of Treatments for Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents: a Comparison of Multiple Treatments. *Mol Neurobiol*. 2016.
20. Clavenna A, Bonati M. Pediatric pharmacoepidemiology - safety and effectiveness of medicines for ADHD. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(12):1335-45.
21. Southammakosane C, Schmitz K. Pediatric Psychopharmacology for Treatment of ADHD, Depression, and Anxiety. *Pediatrics*. 2015;136(2):351-9.
22. Briars L, Todd T. A Review of Pharmacological Management of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2016;21(3):192-206.
23. Reed VA, Buitelaar JK, Anand E, Day KA, Treuer T, Upadhyaya HP, et al. The Safety of Atomoxetine for the Treatment of Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Comprehensive Review of Over a Decade of Research. *CNS Drugs*. 2016;30(7):603-28.
24. Treuer T, Mendez L, Montgomery W, Wu S. Factors affecting treatment adherence to atomoxetine in ADHD: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:1061-83.
25. Clemow DB, Mason OW, Sarkis EH, Ruff DD, Berman BD, Donnelly CL, et al. Atomoxetine monotherapy compared with combination therapy for the treatment of ADHD: a retrospective chart review study. *Expert Rev Neurother*. 2015;15(11):1353-66.